



Espacenet

# Bibliographic data: JP 10513387 (T)

## FIXATION METHOD FOR THE ATTACHMENT OF WOUND REPAIR MATERIALS TO CARTILAGE DEFECTS

Publication date: 1998-12-22

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification: - international: **A61F2/00; A61F2/28; A61F2/30; A61B17/00; A61B17/04; A61B17/06; A61F13/00; A61F2/02; (IPC1-7): A61F2/30**  
- European: **A61F2/00C; A61F2/28H; A61F2/30C**

Application number: JP19960524435T 19960208

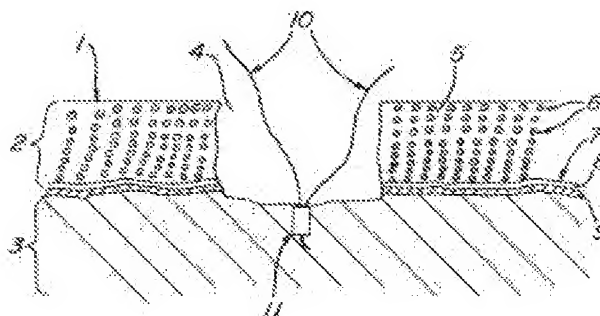
Priority number (s): WO1996US01742 19960208; US19950386799 19950210

Also published as:

- [WO 9624304 \(A1\)](#)
- [US 5713374 \(A\)](#)
- [EP 0808137 \(A1\)](#)
- [EP 0808137 \(A4\)](#)
- [EP 0808137 \(B1\)](#)
- [more](#)

Abstract not available for  
JP 10513387 (T)  
Abstract of corresponding  
document: WO 9624304  
(A1)

An attachment method to hold a biomaterial in place until healing occurs. The method consists of anchoring sutures (10) through the subchondral plate (9) into bony tissue with at least two lines (10) emerging from the surface. The anchored suture lines (10) are then pulled through the implant at its four quadrants, and is thus used to secure the cartilage repair material into the wound site.

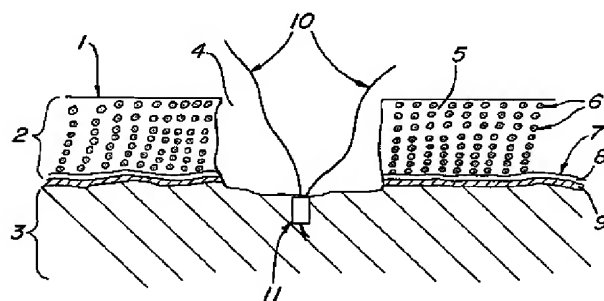


Last updated: 26.04.2011 Worldwide Database 57.23; 82p

(11)特許出願公表番号

(43)公表日 平成10年(1998)12月22日

A 6 1 F 2/30



**【特許請求の範囲】**

1. 軟骨修復テンプレート(12)を軟骨欠損部位に保持するために用いる取り付け方法であって:

a) 縫合糸(10)を軟骨下プレート(9)を通して骨性組織の中にアンカーで固定し、少なくとも2本の糸(10)をその表面から出現させる工程; 及び

b) アンカーで固定された縫合糸(10)を用いて軟骨修復テンプレート(12)を損傷部位(14)に固定する工程により特徴付けられる方法。

2. 軟骨修復テンプレート(12)を、軟骨欠損部の修復のための、ヒアリン様軟骨の再生をもたらすバリアー材料(13, 14)であるように選択する工程により更に特徴付けられる方法であって:

a) 1マイクロメートル未満の気孔サイズを有し、強度を増しかつ吸収時間を長引かせるために非細胞毒性物質で架橋されている、軟骨下プレート(9)からの細胞の移動に対するバリアーを提供するための密なコラーゲンメンブラン(14)を含む第1層であって、該メンブラン(14)が、治癒に必要な体液、栄養、サイトカイン及び他の内生因子がそれを通過するのを可能するのに十分に透過性である第1層; 及び

b) 該第1層に固定されそして50~200マイクロメートルの気孔サイズを有し、細胞の内方増殖を可能にする多孔質コラーゲンマトリックスを含む第2層(13)からなる方法。

3. テンプレート(12)を、コラーゲンマトリックス(13)の上部に載せられた自家骨膜(15)を含むように選択する工程により更に特徴付けられ、かつ該マトリックス(13)が当初は細胞を欠いている、請求項2記載の方法。

4. テンプレート(12)を、コラーゲンマトリックス(13)の上部に載せられたコラーゲンフィルムを含むように選択する工程により更に特徴付けられ、かつ該マトリックス(13)が当初は細胞を欠いている、請求項2記載の方法。

5. 軟骨細胞(6)が多孔質コラーゲンマトリックス(13)を透過できるよ

うに、該コラーゲンマトリックス(13)と共に ex vivoで培養された軟骨細胞(6)を含むように、テンプレート(12)を選択する工程により更に特徴付けられる、請求項2記載の方法。

6. テンプレート(12)を、軟骨細胞(6)を含有するコラーゲンマトリックス(13)の上部に配置された自家骨膜片(15)を含むように選択する工程により更に特徴付けられる、請求項2記載の方法。

7. テンプレート(12)を、軟骨細胞(6)を含有するコラーゲンマトリックス(13)の上部に配置されたコラーゲンフィルムを含むように選択する工程により更に特徴付けられる、請求項2記載の方法。

8. 密なコラーゲンメンブラン(14)を、吸収性縫合糸を用いてコラーゲンマトリックス(13)に取り付ける工程により更に特徴付けられる、請求項2記載の方法。

9. 密なコラーゲンメンブラン(14)がコラーゲンマトリックス(13)の形成中に該マトリックス(13)内に組み入れる工程により更に特徴付けられる、請求項2記載の方法。

10. 密なコラーゲンメンブラン(14)を、50～200マイクロメートルの厚さを有するように選択する工程により更に特徴付けられる、請求項2記載の方法。

11. 多孔質コラーゲンマトリックス(13)を、0.5～8ミリメートルの厚さを有するように選択する工程により更に特徴付けられる、請求項2記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

軟骨欠損部に損傷修復材料を取り付けるための固定方法発明の分野

この発明は、外科手術、医薬品、組織工学、生物学、生体材料、ポリマー、及び生化学の技術分野に属する。それは、*in vitro* で培養された軟骨細胞の使用を伴い及び伴わない、軟骨損傷の修復のために用いる製品及び方法の両方である。

発明の背景

傷ついた関節軟骨が限られた自己修復能力しか有さないことは、文献に十分に報告されている。関節軟骨は相対的に無血管でありかつ無神経鞘 (aneural) なので、表面組織の損失は永久的な瘢痕部位をもたらすことになる。より大きな血管供給を有する軟骨下骨を骨折する損傷は、損なわれた部位を線維質軟骨組織で充填しながら炎症／修復応答を行うことになる (Convery ら, 1972)。いずれの場合も、軟骨の生化学的及び生体機械的特徴が変化するにつれて、機能が害されそして慢性的な痛みが普通の予後となる。最近の治療手順は、外科手術 (研磨関節形成術、切開及びドリル使用術、関節軟骨壊死組織切除術、及び関節鏡削り術の如きもの) の関与を必要とするので、不十分な修復となることが頻繁である。関節状態の変質の如き長期間の病的状態は、しばしば、患者に慢性的な軟骨上の問題をもたらすことになる。

それにも拘らず、関節軟骨は、理論的には、損傷後に治癒する幾つかの本来的な能力を有している。例えば、軟骨細胞は、軟骨基質から酵素的に分離すると、複製する能力がある (Grande ら, 1989)。欠損部に隣接する領域内の軟骨細胞の複製、又は滑膜及び軟骨下骨からの如き関節嚢内の他の結合組織幹細胞からの軟骨細胞の変質形成のいずれかにより、軟骨修復が開始され得るということが示唆された (Sokoloff ら, 1978)。この可能性が示されたので、軟骨損傷を治癒するための自家移植又は異系移植組織及び組織類似物の研究が発展してきた。

1) 骨軟骨移植片 (DePalma ら, 1963) ; 2) 軟骨細胞 (Grande ら, 1989) ;

3) 骨膜 (Homminga ら, 1990) ; 及び 4) 無機質脱落骨 (Dahlberg と Kreicber

gs, 1991) の移植の如き、自家組織を用いる技術が開発された。これら技術は、全体関節又は部分関節を移植するために用いられてきた。例えば、幾人かの研究者は、骨端プレートから分離された軟骨細胞並びに関節細胞を用い、これら細胞がその高められた代謝によってより大きな成功の機会を有するであろうという仮説の下に、軟骨欠損症を治癒させようと試みた (Itayら, 1987)。培養した細胞を用いる臨床的検討で、術後2～4年後にかなりの痛みの減少と正常機能の回復を示すという優れた結果が報告された (Hoika ら, 1990; Hommingaら, 1990)。

他の研究者達は、1) 無機質脱落骨と軟骨膜 (Billingsら, 1990) ; 2) ポリ乳酸マトリックスと骨膜移植片 (von Schroeder ら, 1991) ; 及び3) 体内吸収性網状片と軟骨細胞 (Freed ら, 1993) の如き、材料と自家組織の組み合わせを用いて軟骨欠損を効果的に修復した。これらアプローチは、未充填部位又は材料だけで充填された部位のいずれよりも正常な軟骨に近似した修復組織を与えたが、かなりの量の線維質軟骨形成があることが明らかになった。

今日まで、関節軟骨修復の成功が限られていたのは、部分的には内部に外科的に固定する適当な方法を欠いていたためである。Grandeら, 1989 により用いられた初期の技術は、骨膜弁を縫い込むことを必要とする。骨膜片を脛骨基部から新たに分離して、9-0 Vicryl 縫合糸で膝蓋骨欠損部の末梢に縫い付けた。この技術は、外科的に煩雑で、欠損部の大きさや配置に関して限界があることが分かった。幾人かの専門化は、インプラントを軟骨欠損部に固定するためにプレスフィット (Press-fit) 技術を用いた (例えば、Couttsら, 1994; Freed ら, 1993; Nixon ら, 1994)。この技術は、体重を支えない条件で有効であり得るが、インプラントは動いている間に、特に移植後の最初の2週間の間はずれる可能性がある。加えて、プレスフィット技術を用いて関節軟骨表面に関してインプラントの高さを調節するには、その融通性に限界がある。

#### 発明の目的

従って、この発明の一般的な目的は、軟骨損傷を修復するための、この先行技術の欠点を克服する多段階コラーゲンインプラントを固定する方法を提供することである。

この発明の更なる目的は、軟骨損傷を修復するための効果的で安全な多段階コラーゲンインプラントを固定する方法を提供することである。

この発明のもう一つの目的は、軟骨損傷を修復するための吸収性成分を有する多段階コラーゲンインプラントを固定する方法を提供することである。

#### 発明の要旨

軟骨修復テンプレートを軟骨欠損部位に保持させるためにある取り付け方法が用いられる。この方法は、縫合糸を軟骨下プレートを通して骨性組織の中にアンカーで固定し、2本又はそれを越える糸をその表面から出現させることからなる。アンカーで固定されたそれら縫合糸は、軟骨修復テンプレートを軟骨欠損部位に固定するために用いられる。

#### 図面の説明

この発明の他の目的及び多くの付随する特徴は、添付の図面と関連付けて考慮すれば以下の詳細な説明を参照することによってより十分に理解されるので、すぐに分かるであろう。

図1は、正常な軟骨と欠損又は損傷部位4の解剖学的構造を示し、次の符号が付されている：

1は関節表面を表し、2はヒアリン軟骨を表し、3は網状骨及び骨髓を表し、4は欠損部を表し、5は細胞外マトリックスを表し、6は軟骨細胞を表し、7は基準線を表し、8は石灰化軟骨を表し、そして9は軟骨下プレートを表す。

図2は、欠損部位4において網状骨3の中に埋め込まれた縫合糸10が付いたアンカー11を示す。

図3は、多孔質コラーゲンマトリックス13と密なコラーゲンメンブラン14を有するコラーゲンテンプレート12の、そのテンプレート12にアンカーの付いた縫合糸10を通す際の位置関係を示す。

図4は、アンカーの付いた縫合糸10で上部保護層15及びテンプレート12を固定する際のその上部保護層15の位置関係を示す。

#### 好ましい態様の説明

アンカーで固定する本発明の利点は、イヌモデルにおける負荷を支える条件下での軟骨修復で証明されるように、インプラント12を軟骨再生の部位4に固定

して移動を阻止する点である。移動の阻止は重要である。というのは、損傷部位において必要となるインプラントの組織再生局面のためだけでなく、関節の生体力学が、関節の滑らかな動きを部分的又は完全に妨げる物体により崩壊してしまわないからである。本発明のもう1つの利点は、治療される欠損症のプレスフィットサイズ限界を克服する点である。

軟質組織、特に関節の周り及び関節内の筋肉、靱帯、及び鍵を骨に固定するために、これまでアンカーが用いられてきた。それらアンカーは、生体適合性の金属及びプラスチックから作られ、種々の大きさのものが入手可能である。損傷部位内にアンカーを入れる前に、縫合材料をアンカーの遠位面に固定できることが分かった。ドリル穴を欠損部のほぼ中央に作る。次いで、アンカーをその作った部位にセットして、縫合糸が関節表面から自由に伸びるようにする。

#### 発明を使用する例

1. 軟骨修復インプラント又はテンプレート12の大きさより僅かに小さな外科的に画成された部位4を作る。

2. 欠損部位4のほぼ中央にほぼ大きさを合わせた穴(例えば、直径1mm)をあける。その穴は、アンカー11が正しく収まりかつ縫合糸10がそれを通れるような十分な直径のものであるべきである。

3. 適切な本数の縫合糸10、例えば、2本の縫合糸をアンカー11(例えば、Mitek Surgical Products 社, Norwood により製品番号 Mitek No. 210193G-11 MINI ANCHOR として販売されている製品であって、米国特許第4,898,156号及び4,946,468号に開示されている製品; なお、この特許の全開示内容は、参照により本明細書中に組み入れられるものとする)に取り付け、等しい大きさのストランド、例えば4本がアンカー11の遠位面から出てくるようにする。縫合糸10は生体吸収性であり、かつサイズが5-0又はそれ未満のものであるべきである。

4. アンカー11をドリル穴の中に入れ、これら吸収性縫合糸ストランド10、例えば4本が外科的に作った部位の中央から出てくるようにする(図2)。

5. 縫合糸を軟骨修復インプラント12を通して引っ張る(図3)。

6. 縫合糸をくくって、結び目がインプラント表面の下に又はもし使うなら

保護カバーの下に隠れて、関節表面1に露出しないようにする(図4)。

関節軟骨の欠損症は、「軟骨損傷の修復に用いるための多段階コラーゲン基剤テンプレート又はインプラント」という名称の本出願人の出願に記載した、多孔質コラーゲンスポンジ(コラーゲンマトリックス)を密なコラーゲンメンブランと組み合わせることにより形成された再生テンプレートを用いることによって治療することができる。なお、その全開示内容は、参照により本明細書中に組み入れられるものとする。密なコラーゲンマトリックスは、1マイクロメートル未満の気孔サイズで作られ、そして強度を増しかつ吸収時間を長引かせるために非細胞毒性物質で架橋されている。この密なコラーゲンメンブランの故に、本発明は、軟骨下プレートを横断する欠損症を含む全層性欠損症に用いることができる。密なコラーゲンメンブランは、軟骨欠損部の表面に載せられ、軟骨下プレート及び血管系からの細胞移動を阻止する。このコラーゲンメンブランは、軟骨再生に必要な体液、栄養、サイトカイン及び他の因子の移入及び交換を可能にする。テンプレート12の部材の厚さは、使用する状況に依存して変動させることができる。例えば、密なコラーゲンメンブランの厚さは、50～200マイクロメートル又はそれを越えてもよく、多孔質コラーゲンマトリックスの厚さは、0.5～8ミリメートル又はそれを越えてもよい。

本テンプレートのコラーゲンマトリックス部材は、細胞、特に軟骨細胞の付着及び増殖を可能にするために開発された。in vitro 検討を用いてテンプレートの多孔質コラーゲンマトリックス部材の最適な気孔サイズを決定した。コラーゲンマトリックスは、in vitro で軟骨細胞を不動化してその後の細胞増殖を支援するために用いることができる。次いで、細胞数が in vitro で拡大すると、コラーゲンマトリックスは、それら細胞を修復部位に運搬して移植に服する位置に保持する。

これまでの検討で、コラーゲンマトリックスの気孔サイズは、分散pH、コラーゲン濃度及び凍結乾燥サイクル(凍結時間、温度範囲、及びサイクル時間)を変動させることによってコントロールできることが示された(Dillion ら, 1986)。コラーゲンマトリックスは、球状高分子に対するそれらの透過性によっても特徴付けられてきた。例えば、約15マイクロメートルの気孔構造は $10^6$ ダル

ト

ンより大きな分子を排除する。密なコラーゲンメンブランは、 $7 \times 10^4$ ダルトンの分子量排除性を有する (Liら, 1987)。平均マトリックス気孔サイズの細胞増殖速度への効果を確認するために、軟骨細胞を種々の気孔構造のI型コラーゲンマトリックス上で増殖させた。気孔構造は、12日後の細胞増殖の速度に影響しないことが分かった。しかしながら、軟骨細胞浸潤は、100マイクロメートルよりも大きな平均気孔サイズについてより大きかった。線維芽細胞を用いる平行検討で、類似の細胞増殖結果が示された。密なコラーゲンメンブラン上での線維芽細胞の増殖速度は、多孔質マトリックスとほぼ同じであったが、そのメンブランを通過する細胞の移動は排除された (Pachenceら, 1991) ということに注目することが重要である。

密なコラーゲンメンブランは、1) 体内吸収性縫合糸；又は2) 密なコラーゲンメンブランが形成中にコラーゲンマトリックス内に組み入れられることを要する融合技術；を用いて、細胞培養前又は移植前にコラーゲンマトリックスに取り付けることができる。

一連の *in vivo* 検討を通して、軟骨細胞を添加し及び添加していないテンプレートがウサギモデルに外科手術で誘発した軟骨損傷のある全層性欠損症の治癒を促進することが示された。軟骨細胞播種テンプレートは、取り出したインプラントー組織部位の組織学的、生化学的、及び機械的分析の使用を通して、ヒアリン軟骨であると考えられる修復組織をもたらすことが明らかになった。軟骨欠損部におけるテンプレートの方向は、成功を収めるために重要である。密な層を欠損部内の“下の方に”配置して、骨に接触させ、そして多孔質層を天然軟骨の平面内に横たわらせる。密な層は、線維質軟骨の形成を阻害することが実験的に示された。

更に説明しなくても、上に述べたことが本発明を十分に説明しているであろう。当業者は、現時点での又は将来の知見を応用することによって、本発明を種々の役務の条件下で用いるために適合させることができる。

以下の刊行物は、本発明の多段階デバイスを開示していないが、その部分を試

験するのに用いた幾つかの実験を記載している。

1. Grande, Vachon; Repair of induced osteochondral defects with a composite chondrocyte/collagen allograft in dogs. Transactions of the Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies of USA, JAPAN, and CANADA, October 21-23, 1991, Banff, Alberta.

2. Pachence, Frenkel, Lin: Development of a tissue analog for cartilage repair. In: Tissue Inducing Biomaterials (Cima, Ron, eds.) Materials Research Society Press, Pittsburgh, 1991.

3. Ahmad, Frenkel, Casar, and Alexander; A mechanical testing technique for articular cartilage; a study of intrinsic repair, In: Advances in Bioengineering (Bidez, ed.) ASME, New York, pp 245-251, 1991.

4. Frenkel, Pachence, Alexander; Optimization of a cell-seeded collagen implant for cartilage repair. Transactions of the Orthopaedic Research Society 18:730, 1993.

5. Toolan, Frenkel, Pachence, Yalowitz, Ahmad, Casar; In vitro characterization of a collagen chondrocyte composite matrix for cartilage repair, Transactions of the Society for Biomaterials 17:313, 1994.

6. Toolan, Frenkel, Pachence, Yalowitz and Alexander: An analysis of a chondrocyte-collagen implant for cartilage repair. Journal of Bone and Joint Surgery, abstract in press.

7. Frenkel, Pachence, Toolan, Menche, Pitman, Crawford, Steger; Evaluation of a novel two-layered collagen implant for articular cartilage repair in a rabbit model. Journal of Bone and Joint Surgery, abstract in press (to be presented at the Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Orlando, 1995).

他の参考文献:

8. Amiel, Coutts, Harwood, Ishizue, and Kleiner: The Chondrogenesis of Rib Periosteal Grafts for Repair of Full Thickness

Articular Cartilage Defects in a Rabbit Model, Connective Tissue Research 18:27-39(1988).

9. Athanasiou, Schmitz, Schenck, Clem, Aufdermorte, Boyan: The Use of Biodegradable Implants for Repairing Large Articular Cartilage Defects In the Rabbit. Transactions of the 38th Annual Meeting of the ORS, p. 172, (1992).

10. Bentley, Smith and Mukerjee, Isolated Epiphyseal Chondrocyte Allografts into Joint Surfaces; An Experimental Study in Rabbits. Ann. Rheum. Dis. 37:449-458(1978).

11. Billings, von Schroeder, Mai, Aratow, Amiel, Woo, and Coutts; Cartilage resurfacing of the rabbit knee. Acta Orthop. Scand. 61(3); 201-206 (1990).

12. Convery, Akeson, Keown; The Repair of Large Osteochondral Defects, Clinical Orthopedics and Related Research 82:253-262(1972).

13. Coutts, Yoshioka, Amiel, Hacker, Harwood, and Monosov; Cartilage repair using a porous polylactic acid matrix with allogeneic perichondrial cells. Transactions of the 40th Annual Meeting of the ORS, 1994.

14. Dahlberg and Kreicbergs; Demineralized Allogeneic Bone Matrix for Cartilage Repair, J. Orthop. Research 9:11-19(1991).

15. DePalma, Tsa-Hos, and Maaler; Viability of Osteochondral Grafts as Determined by Uptake of  $S^{35}$ , J. Bone Joint Surg. 45A:1565-1578(1963).

16. Freed, Marquis, Nohria, Emmanuel, Mikos and Langer; Neocartilage formation in vitro and in vivo using cells cultured on synthetic biodegradable polymers. Journal of Biomedical Materials Research 27:11-23(1993).

17. Grande, Pitman, Peterson, Menche and Klein: The repair of experimentally produced defects in rabbit articular Cartilage by autolog

ous chondrocyte transplantation. Journal of Orthopedic Research 7:208-218(1989).

18. Hogervorst, Meijer and Kloppe. The effect of a TCP-collagen implant on the healing of articular cartilage defects in the rabbit knee joint. Journal of Applied Biomaterials 3:251-258(1992).

19. Hoikka, Jaroma and Ritsila. Reconstruction of the Patellar Articulation with Periosteal Grafts, Acta Orthop. Acad. 61:36-39(1990).

20. Homminga, Bulstra, Bouwmeester and Van Der Linden; Perichondral Grafting for Cartilage Lesions of the Knee. The Journal of Bone and Joint Surgery 72:1003-1007(1990).

21. Hunziker and Rosenberg; Induction of repair in partial thickness articular cartilage lesions by timed release of TGF $\beta$ . Transactions of the 40th Annual Meeting of the ORS, 1994.

22. Itay, Abramovici and Nevo; Use of cultured embryonal chick epiphyseal chondrocytes as grafts for defects in chick articular cartilage. Clinical Orthopaedics and Related Research 220:294-303(July 1987).

23. Kimura, Yasui, Ohsawa and Ono; Chondrocytes Embedded in Collagen Gels Maintain Cartilage Phenotype During Long-Term Cultures. Clinical Orthopaedics 186:231-239(1984).

24. Messner; Hydroxylapatite supported dacron plugs for repair of isolated full-thickness defects of the rabbit femoral condyle. Transactions of the 40th Annual Meeting of the ORS, 1994.

25. Moran, Kim. Slater; Biological Resurfacing of Full-Thickness Defects in Patellar Articular Cartilage of the Rabbit. Journal of Bone and Joint Surgery 74:659-667(1992).

26. Nixon, Sams, Minor; Long-term Survival and Neocartilage Maturation Following Extensive Articular Resurfacing With Chondrocyte Laden Collagen Scaffolds, Transactions of the 40th Annual Meeting of the ORS, 1994.

27. Nixon, Sams, Lust, Grande and Mohammed; Temporal Matrix Synthesis and Histological Features of a Chondrocyte-Laden Porous Collagen Cartilage Analogue, American Journal of Veterinary Research 54:349-356(1993).

28. Nixon, Lust and Vernier-Singer; Isolation, Propagation, and Cryopreservation of Equine Articular Chondrocytes. American Journal of Veterinary Research 53:2364-2370(1992).

29. Rich, Johnson, Zhou and Grande: The use of periosteal cell/polymer tissue constructs for the repair of articular cartilage defects. Transactions of the 40th Annual Meeting of the ORS, 1994.

30. Robinson, Etrat, Mendes, Halperin, Nevo; Implants composed of carbon fiber mesh and bone-marrow-derived chondrocyte-enriched cultures for joint surface reconstruction. Bulletin of the Hospital for Joint Diseases 53(1)1-8(Spring 1993).

31. von Schroder, Kwan, Amiel and Coutts: The Use of Polylactic Acid Matrix and Periosteal Grafts for the Reconstruction of Rabbit Knee Articular Defects. Journal of Biomedical Materials Research 25:329-339(1991).

32. Sokoloff: In Vitro Culture of Skeletal Tissues, Chapt, 1, in The Joints and Synovial Fluid(Vol.II), edited by L. Sokoloff(Academic Press, NY, 1978), pp. 1-27.

33. Vachon, McIlwraith, Powers, McFadden and D.Amiel: Morphologic and Biochemical Study of Sternal Cartilage Autografts for Resurfacing Induced Osteochondral Defects in Horses. American

Journal of Veterinary Research 53:1039-1047(1992).

34. Wakitani, Kimura, Hirooka, Ochi, Yoneda, Yasui, Owaki, Ono; Repair of rabbit articular surfaces with allograft chondrocytes embedded in collagen gel. British Journal of Bone and Joint Surgery 71-13;74-80(1989).

.

35. Wakitani, Ono, Goldberg and Caplan; Repair of large cartilage defe

cts in weight-bearing and partial weight-bearing articular surfaces with allograft articular chondrocytes embedded in collagen gels. Transactions of the 40th Annual Meeting of the ORS, 1994.

36. Weadock, Olson, Silver: Evaluation of Collagen Crosslinking Techniques, Biomat, Med.Dev.Art. Org. 11:293-318(1983).

関連文献：

- US 4,458,678 Cell Seeding Procedures Involving Fibrous Lattices  
(Yannas and Burke)
- US 4,505,266 Cell Seeding Procedures Involving Fibrous Lattices  
(Yannas and Burke)
- US 4,846,835 Technique for healing lesions in cartilage(Grande)
- US 5,108,438 Prosthetic intervertebral disc acting as a regrowth scaffold(Stone)
- US 5,041,138 Formation of cartilage structures by attaching  
chondrocyte cells to biocompatible matrix in nutrient  
environment(Vacanti, et al)
- US 5,206,028 Dense Collagen Membrane Matrices for Medical Use  
(Shu-Tung Li)
- US 5,053,050 Compositions for Repair of Cartilage and Bone(Itay)
- US 5,133,755 Method and Apparatus for Biodegradable Osteogenic Bone  
Graft Substitute Device(Brekke)
- US 5,206,023 Method and Compositions for the Treatment and Repair  
  
of Defects or Lesions in Cartilage(Hunziker)
- US 4,837,379 Tissue equivalent comprising fibrin containing  
hydrated collagen lattice contracted with e.g.,  
fibroblasts, opt. in multilayer form, useful as organ  
or tissue replacements(Weinberg)
- WO 8907425 Medical use of amniotic cells or tissue for tissue

regeneration, implant treatment production of useful substances, detoxification of body fluids and skin or scalp treatment(Butler, et al.)

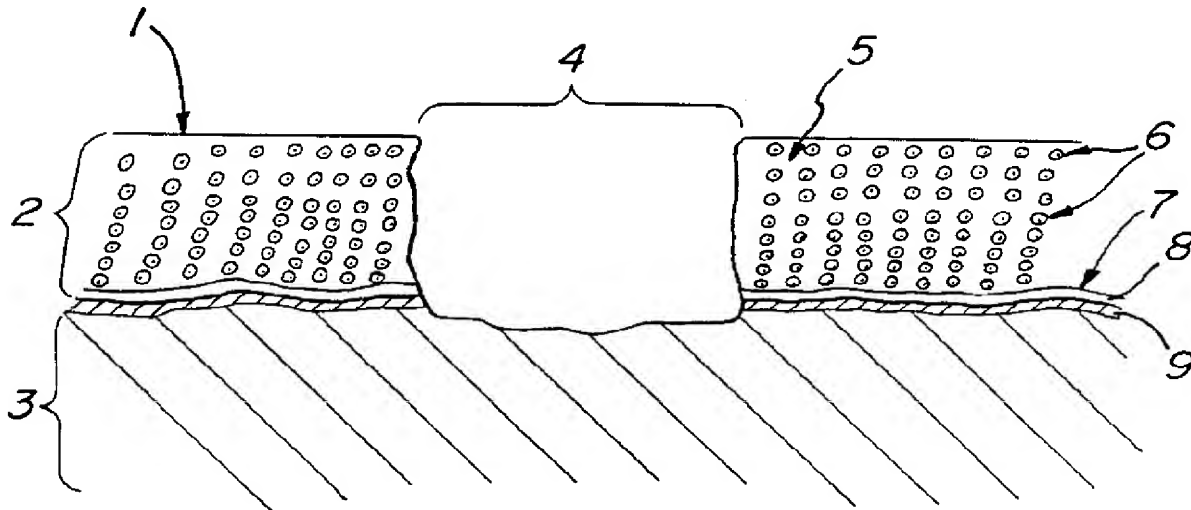
EP 277678 Graft for reconstructive surgery comprises pref. biodegradable prods. organic polymer matrix with bimodal pore size distribution(Nijenhuis, et al)

WO 8803785 Artificial matrix for controlled cell growth used for chimeric neomorphogenesis of organs by controlled cellular implantation(Vacanti & Langer)

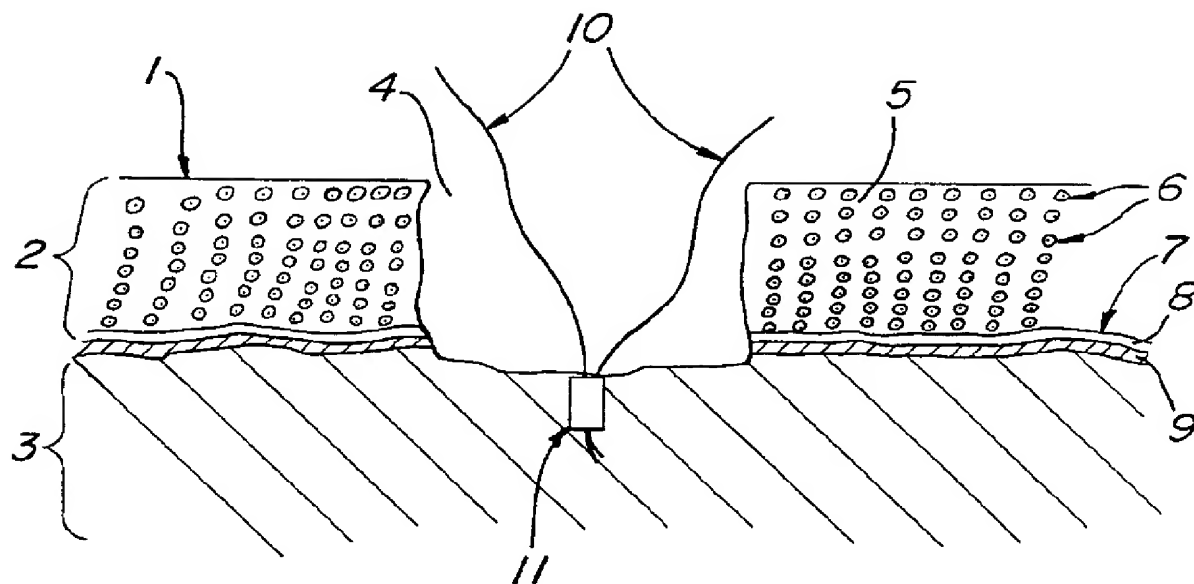
WO 8301384 Tissue generation at wounds by placing fibrous lattice incontact with wound and seeding lattice with cells (Yannas & Burke)

【図1】

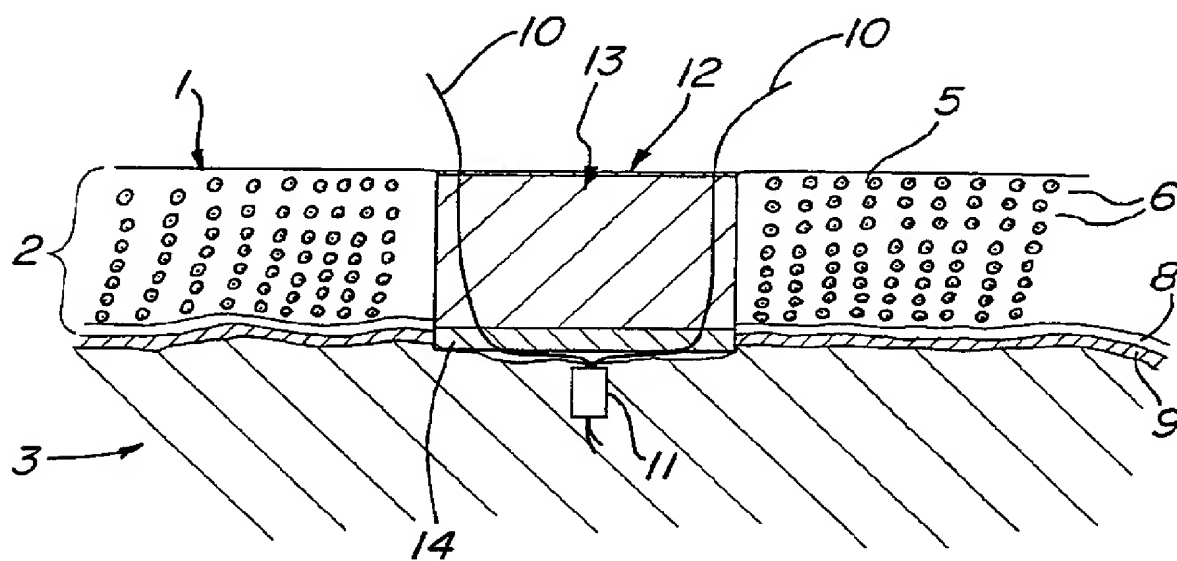
**FIG. 1**



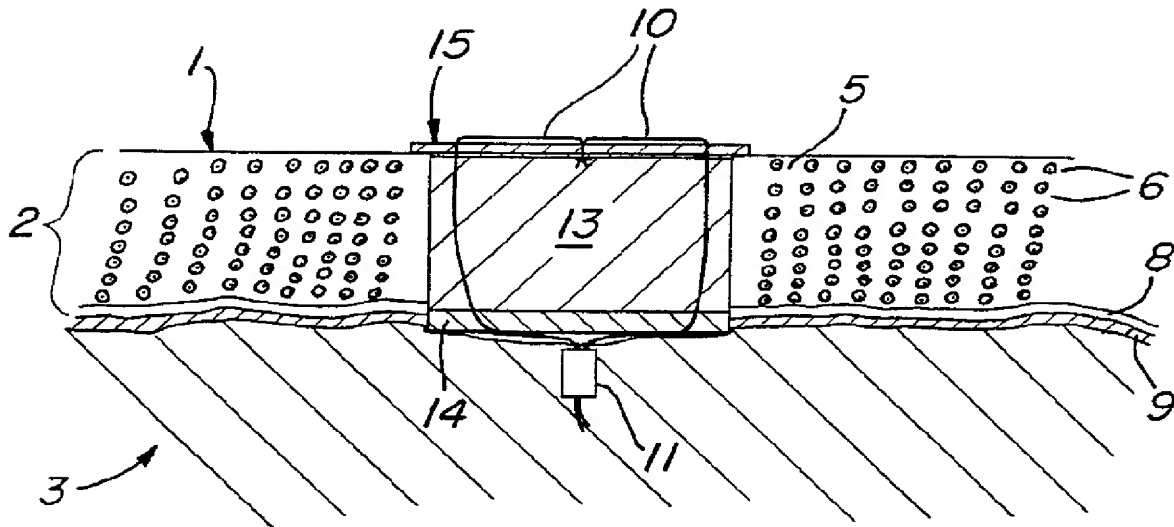
【図2】

**FIG. 2**

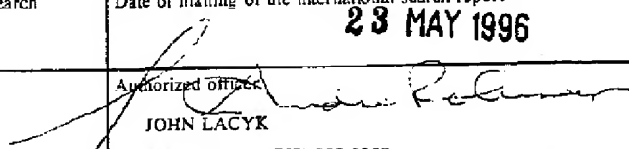
【図3】

**FIG. 3**

【図4】

**FIG. 4**

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US96/01742																				
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6): A61B 19/00 US CL: 128/898 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																						
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S.: 128/897-898; 606/151,213,215,233; 602/042-043,053,079; 623/11,13,16,66 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)																						
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>																						
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
A	US, A, 5,053,050 (TAY) 01 October 1991, see entire document.	1-11																				
A	US, A, 4,846,835 (GRANDE) 11 July 1989, see entire document.	1-11																				
A	US, A, 5,041,138 (VACANTI ET AL) 20 August 1991, see entire document.	1-11																				
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																						
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier document published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E"	earlier document published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family	"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																			
"E"	earlier document published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																			
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																			
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family																			
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																					
Date of the actual completion of the international search 09 MAY 1996		Date of mailing of the international search report <b>23 MAY 1996</b>																				
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer  JOHN LACYK Telephone No. (703) 308-0858																				

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN

(72)発明者 フレンケル, サリー  
アメリカ合衆国ニューヨーク州11367, フ  
ラッシング, ハンドレッドサーティセヴ  
ン・ストリート 73-10

(72)発明者 メンチェ, デイヴィッド  
アメリカ合衆国ニューヨーク州10021, ニ  
ューヨーク, イースト・セヴンティシッ  
クス・ストリート 530